非酯化脂肪酸对奶牛氧化应激的诱导作用及其机制

郭咏梅　闫素梅*

（内蒙古农业大学动物科学学院，呼和浩特 010018）

摘　要：处于围产期的奶牛由于能量负平衡引起脂质动员，导致大量非酯化脂肪酸（NEFA）释放进入肝脏和血液。当 NEFA 处于较高浓度时，可改变机体抗氧化系统与氧化系统的平衡状态，并激活核因子 κB 信号通路及丝裂原活化蛋白激酶信号通路，同时也会抑制核因子 E2 相关因子 2 信号通路的活化，诱发机体炎性损伤，最终诱导奶牛产生氧化应激，从而直接影响奶牛养殖业的经济效益。本文主要综述了 NEFA 对围产期奶牛氧化应激的诱导作用及其机制的研究进展，旨在为奶牛生产中缓解氧化应激、提高免疫机能及促进生产性能的发挥提供理论依据。

关键词：围产期奶牛；脂肪动员；非酯化脂肪酸；氧化应激；机理

中图分类号：S823

氧化应激是引起宿主动物免疫与炎症应答功能失调的重要潜在因素之一。处于氧化应激状态的奶牛由于抗氧化功能的减弱，对疾病的易感性增加。泌乳前期与围产期的奶牛，因生理、饲养管理及环境的变化，乳房炎、酮病、胎衣不下等生产性疾病的发病率升高。这些疾病与氧化应激有直接联系，不仅有碍于奶牛的健康，甚至会影响到奶牛后续泌乳性能的发挥[1]，严重制约着奶牛业的健康发展，尤其高产奶牛是这些生产性疾病的高发牛群[2]。产后泌乳初期的奶牛，由于泌乳对能量的需求增加，因此，机体对脂肪酸、氨基酸以及葡萄糖的需求量增加至 2~5 倍[3]。然而，处于围产后期的奶牛由于受到妊娠和分娩等因素的影响，干物质摄入不足，即能量供应不足，使机体处于能量负平衡(negative energy balance，NEB)状态，这是围产期奶牛主要的代谢变化特征。处于 NEB 状态的奶牛为满足能量需求，只能通过分解储存于脂肪组织中的甘油三酯(triacylglycerol，TAG)来提供能量，其产物包括非酯化脂肪酸(non-esterified fatty acid，NEFA)和甘油，因此，血液中高浓度的 NEFA 是围产期奶牛 NEB 状态的主要标志。NEFA 通过与转运载体脂肪酸结合蛋白结合，被输送到周围组织。Graugnard

---

收稿日期：2016-11-01
基金项目：国家自然科学基金项目（31560650）
作者简介：郭咏梅（1989—），女，内蒙古呼和浩特人，博士研究生，从事动物矿物质与维生素营养的研究。E-mail： ymguo2015@163.com
*通信作者：闫素梅，教授，博士生导师，E-mail： yansmimau@163.com

等[4]研究发现，处于 NEB 状态的奶牛，不仅血液 NEFA 和肝脏 TAG 浓度升高，而且可诱导氧化应激和炎症的发生。本文主要就 NEFA 对奶牛氧化应激的影响及其机制作一综述，为深入研究奶牛氧化应激的诱因及抗氧化机制提供理论依据。

1　围产期奶牛的脂质动员与 NEFA

产犊后奶牛因食欲减退，干物质摄入明显下降，其采食量高峰滞后于泌乳高峰，同时由于泌乳的需要，机体对能量的需求增加，使得奶牛处于 NEB 状态。因此，围产期奶牛必须代偿性地动员大量体内脂肪以满足机体对于能量的需求。脂肪动员是哺乳动物在可利用能量减少的情况下获得营养来源的一种生理适应反应，是脂肪组织内脂肪生成与脂类分解的失衡的现象，是 NEB 阶段的典型特征[5]。脂质动员也是迄今为止围产期奶牛健康测试中研究最广泛的生物标志物，可以根据奶牛血中 β-羟丁酸(beta-hydroxybutyric acid，BHBA)、酮体以及 NEFA 浓度预测畜群疾病或氧化应激导致机体损伤的可能性，目前，已经有很多研究的结果支持这一说法[6]。

脂质动员产生的 NEFA 主要有 3 条代谢途径，一是转运至肝脏经三羧酸循环完全氧化生成二氧化碳并供能；二是不完全氧化生成酮体；三是再次酯化后生成 TAG 贮存在肝脏，部分 TAG 与载脂蛋白结合后形成极低密度脂蛋白，之后被运送出肝脏，进入血液循环，或者储存于肝细胞中[7]。产生的 NEFA 浓度若被限制到可以被肝脏代谢的水平，奶牛就可以成功地适应 NEB[8]。若大量动员体脂，产生的 NEFA 浓度超过了肝细胞的处理能力，TAG 会大量蓄积于肝脏，导致肝功能受损，引起脂肪肝，同时会产生大量酮体，如 BHBA。奶牛在泌乳后期及干乳期，血浆 NEFA 浓度低于 0.20 mmol/L；在分娩前 2 周，血浆 NEFA 浓度开始升高，在分娩后 10 d 内达到最高浓度，可高达 0.75 mmol/L，血浆 NEFA 浓度的高低主要取决于脂肪动员的程度；若血浆 NEFA 浓度进一步升高，超过 1.00 mmol/L，则可发展成为酮病[9]；处于严重 NEB 状态的奶牛血浆 NEFA 浓度可以达到 1.50 mmol/L[10-11]。

2　NEFA 对奶牛氧化应激的诱导作用

自由基是机体新陈代谢过程中产生的一类含有未配对电子的原子或分子，在正常生理状态下，自由基的产生与清除处于抗氧化酶系统维持的动态平衡。正常代谢过程和在抵御疾病期间可产生活性氧(reactive oxygen species，ROS)和活性氮(reactive nitrogen species，RNS)等，如阴离子(O^{2-})、羟自由基和过氧化氢(hydrogen peroxide，H_2O_2)、一氧化氮等。当机体的氧

化与抗氧化系统失衡时，产生的自由基不能被及时地清除，自由基将会大量蓄积，同时，由于自由基具有强氧化性，因此对机体组织及细胞也会造成损伤，使机体处于氧化应激状态。氧化应激是疾病发生过程中重要的早期病理生理学现象[12]。事实上，脂肪动员通常都伴随着氧化应激、炎症反应以及免疫功能的变化。线粒体是 ROS 生成的主要部位，许多研究表明 NEFA 的浓度变化会影响 ROS 的生成，脂肪动员引起血液中 NEFA 浓度升高，高浓度的 NEFA 参与调节线粒体中 ROS 的生成，特别是 H_2O_2 和 O^{2-}[13]。围产期奶牛的泌乳启动、大量泌乳以及脂肪动员等都是一系列剧烈的耗氧活动，耗氧量越大自由基生成越多[14]。脂肪动员导致的 NEFA 浓度升高是诱导奶牛产生氧化应激的一个生理性因素，NEFA 不仅诱导机体产生了氧化应激，也打破了机体氧化还原系统的平衡状态[13,15]。当 NEFA 被用作外周组织的能量底物时，它促进了 β-氧化过程中 ROS 的产生。此外，NEFA 具有脂毒性，可以损伤线粒体的结构和功能，使正常的呼吸运动过程中产生更多的活性氧等自由基[16]。氧化应激可导致额外的脂肪分解，从而使围产期奶牛体内 NEFA 浓度进一步升高[8]，NEFA 在肝脏细胞的线粒体内进行过度 β-氧化，生成腺嘌呤核苷三磷酸（ATP）的同时，也会产生大量的 ROS 和 RNS 等[13]，加之从妊娠期到泌乳期，围产期奶牛要经历大幅度的代谢和生理适应性改变，这使得氧化应激状态进一步加重，并随之进入脂肪动员和 ROS 产生的恶性循环中[17]。魏腾[18]研究发现，高浓度的 NEFA 会促进奶牛皱胃平滑肌细胞胞内 ROS 和丙二醛(malondialdehyde，MDA)含量的增加，这表明 NEFA 可以引起皱胃平滑肌细胞氧化应激，添加抗氧化剂后，抑制了 NEFA 的促氧化作用，进一步明确了 NEFA 是诱发氧化应激的主要原因。此外，NEFA 在特殊条件下发生的脂质过氧化反应可生成多种产物，如四羟壬烯醛、MDA 等，这些产物可引起细胞内大分子的氧化性损伤[19]。

3 NEFA 诱导氧化应激的机制

3.1 通过抑制抗氧化酶的活性

NEFA 诱发机体发生氧化应激与抗氧化酶的活性受到抑制有关。刘兆喜[20]关于围产期奶牛的研究发现，血液 NEFA 浓度升高，且与机体氧化指标 H_2O_2、MDA、ROS 和 RNS 均呈显著的正相关，而与多种抗氧化酶（如超氧化物歧化酶、过氧化氢酶等）的活性呈显著负相关，这表明高浓度的 NEFA 会抑制机体抗氧化酶的活性，引起线粒体内 ROS 的生成发生变化，从而促进氧化应激的发生[21]。NEFA 可以抑制氧化状态下的谷胱甘肽转化为其还原状态，

从而降低谷胱甘肽过氧化物酶的活性，促进氧化应激的发生。

3.2 通过呼吸链影响电子转运

NEFA 与呼吸链组成部分的相互作用可以抑制呼吸链的电子传递，正向呼吸链电子传递的抑制会导致 O^{2-}生成增多；NEFA 作为去质子剂，可以穿越线粒体内膜，通过质子化和去质子化的循环来减少反向电子转运产生的 O^{2-}；由于 NEFA 具有两亲性，它可以与线粒体内膜融合，改变其流动性从而增加电子漏的发生，导致 O^{2-}产生的增加；NEFA 酰基辅酶 A 能通过加强反向电子转运来增加与呼吸链酶复合体 I 相关的 O^{2-}的产生[13]。

3.3 通过激活核因子 κB(nuclear factor kappa-B，NF-κB）信号通路

NF-κB 广泛存在于哺乳动物细胞中，是参与免疫功能调控的重要信号通路，免疫系统识别抗原并通过 NF-κB 传递信息，调控细胞存活、分化、增殖以及凋亡等。在细胞静息状态下，NF-κB 与其抑制蛋白(inhibitor of nuclear factor kappa-B alpha，IκBα)结合，以非活性形式游离在细胞质中，IκBα 蛋白的磷酸化依赖于 NF-κB 抑制蛋白激酶(inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase，IKK）β 的激活。一旦受到细菌、ROS、脂多糖等因素的刺激，NF-κB 上的 p65 亚基就会与 IκBs 蛋白解离，并经转位后进入到细胞核中，与靶基因上的相应位点结合。在细胞核中，活化的 NF-κB 可以调节某些细胞因子的转录，例如：肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor，TNF-α)、白细胞介素-6(interleukin-1 beta，IL-6)和白细胞介素-1β(interleukin-1 beta，IL-1β)[22]。NF-κB 也能上调许多细胞因子、趋化因子及其受体的表达，从而增强细胞内的炎性应答。研究表明，饱和 NEFA（包括软脂酸和硬脂酸及其相应的酰基辅酶 A）能够直接激活 NF-κB 信号通路[17]。高浓度的 NEFA 可增加 IKKβ 的活性，诱导 IκBα 的磷酸化，促进 p65 转移进入细胞核，从而激活 NF-κB 通路，也增加了促炎因子 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的释放，最终导致机体氧化损伤[23]。软脂酸和硬脂酸也可以直接诱导 Toll 样受体 4(toll-like receptor-4，TLR-4)，并介导 IKKβ 的活化。NEFA 可作为 TLR4 的配体而被识别，细胞信号经衔接分子蛋白传至细胞内，从而激活 NF-κB 信号通路。张玉明[24]关于体外培养中性粒细胞的研究也证实了这一点，NEFA 激活了 TLR4-NF-κB 信号通路，促炎因子释放增加。氧化应激还可以显著抑制胰岛素信号通路，因此在高脂诱导的胰岛素抵抗中氧化应激也起着不容忽视的作用。IKKβ 有广泛的促炎效应，通过减少一氧化氮的生成、激活 NF-κB 以及磷酸化胰岛素受体来减弱胰岛素信号等[25]。有报道指出，细胞内多种激酶[如 IKKα、c-jun 氨基末

端激酶(c-Jun N-terminal kinase，JNK)、蛋白激酶 C-θ（PKC-θ）等]与炎症反应的发生有关。*JNK*、*IKKα* 和 *PKC-θ* 敲除小鼠能够避免 NEFA 诱导的胰岛素抵抗[26]，而 NEFA 引起的胰岛素抵抗与一些炎症相关通路的激活有关，如 TLR-4。

然而，omega-3 不饱和脂肪酸能够抑制 NF-κB 通路的活化[27]。Lee 等[28]研究表明，不饱和脂肪酸可能抑制 NF-κB 的激活，这可能是由于细胞的来源不同及 NEFA 的浓度和组成不同造成，由此推测，饱和脂肪酸是激活 NF-κB 信号通路的主要炎症刺激物。

3.4　通过激活丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase，MAPK)信号通路

NEFA 可通过激活 MAPK 信号通路，引起氧化应激，介导细胞损伤。MAPK 家族包括 p38MAPK、JNK 和胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase，ERK)，其中，p38 是 MAPK 通路中最主要的成员，它作为 ROS 的下游，可以被磷酸化后激活，从而介导细胞凋亡。宋玉祥等[29]的研究表明，NEFA 可以诱导体外培养的奶牛肝细胞发生氧化应激，产生的 ROS 进一步激活 p38MAPK 信号通路，促进其下游转录因子 p53 的表达、核定位，并增强转录活性；同时，NEFA 抑制核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor-E2-related factor 2，*Nrf*2)的表达、核定位，并削弱其转录活性，导致促凋亡基因表达上调，抗凋亡基因的表达抑制，最终诱导肝细胞的凋亡，这说明 NEFA 可以激活 ROS-p38-p53/Nrf2 信号通路诱导细胞凋亡。研究也表明，棕榈酸可激活人体大动脉内皮细胞内的 p38 信号通路，进而诱导细胞凋亡[30]。p38 调控细胞的凋亡通过许多种途径，例如：促进 p53 的磷酸化、参与 Fas/FasL 介导的细胞凋亡、促进 *c-myc* 基因的表达以及通过增加 *TNF-α* 的表达来诱导细胞凋亡[31]。因此，高浓度的 NEFA 不仅可以诱导氧化应激的产生，甚至可以引起细胞凋亡和坏死。

此外，研究指出 NEFA 通过激活 *JNK*、抑制 *ERK* 的表达，促进了促凋亡蛋白的表达，抑制了抗凋亡蛋白如：B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2，*Bcl*-2）、B 淋巴细胞瘤-w、B 淋巴细胞瘤-xl 的表达，并活化了 caspase3，由线粒体途径介导了肝细胞的凋亡[32]。抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-xl 是 MAPK 通路的一个重要下游靶点，它是线粒体蛋白 Bcl-2 家族的成员之一。NEFA 及其酰基辅酶 A 可以通过下调 *Bcl-2* 的表达，诱导细胞凋亡。细胞色素 c 的释放则受到 Bcl-2 蛋白的调节，当其活性下降时，细胞色素 c 被释放到细胞质中，这意味着细胞凋亡进入了不可逆转的阶段[33]。

3.5　通过抑制 Nrf2 信号通路

Nrf2 转录因子对氧化还原敏感，它可以控制并编码多种抗氧化及细胞保护相关蛋白的基因转录[34]，从而保护细胞免于氧化应激的损伤。在正常生理状态下，Nrf2 与其胞浆伴侣蛋白 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1(kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1)相结合，被锚定在胞浆中，且处于相对抑制的状态，这避免了细胞对应激源的敏感性；当细胞受到外源刺激后，Nrf2 与 Keapl 解偶联，激活 Nrf2 使其转入核内[35]，与核内的 Maf 蛋白结合形成异二聚体，识别抗氧化反应元件 A(antioxidant response element，ARE），随后与之结合并相互作用，启动下游抗氧化基因及一系列 II 相解毒酶的转录，从而发挥强大的抗氧化作用[36]。ROS 可以激活 Nrf2[37]，从而阻断促炎症信号通路[38]。由于活性氧的产生增加，围产期的奶牛通常处于炎症状态[39]，尤其是在肝脏，即脂肪代谢的中心。围产期时，奶牛肝脏中的未折叠蛋白反应被激活[40]，Nrf2 通过蛋白激酶 R 样内质网激酶 PERK 通路被激活[41]，从而促进了抗氧化酶的表达，也加强了机体抗氧化能力。

研究报道，p38MAPK 可以通过磷酸化的方式激活 Nrf2 转录因子，随后 Nrf2 从 Nrf2/Keap1 结合体上解离下来。游离的 Nrf2 转录因子移位入核，接着调节一些抗氧化基因如 *Bcl*-2 的转录和翻译[42]。高浓度的 NEFA 会降低 *Nrf*2 转录因子的表达，并减少 *Nrf*2 入核，减弱其转录活性，最终导致细胞凋亡[36]。任丽伟等[43]最近发现，在饲喂高脂饲粮的小鼠体内，其主要的 Nrf2 抗氧化功能受到明显损害。倪阵[44]的研究也得到相似的结果，当用高脂食物饲喂小鼠后，小鼠肝脏出现了胰岛素抵抗的现象，其机制可能与饮食中高浓度的脂肪诱导小鼠产生了氧化应激及炎症反应；在敲除 *Nrf*2 基因之后，加重了机体的氧化应激、炎症反应水平，恶化了肝脏胰岛素抵抗程度，这可能是由于 IKK/NF-κB 信号通路被激活了。

目前，有关 NEFA 诱发机体氧化应激损伤、相关信号通路作用机制及其通路间的相互作用的研究主要集中于人和鼠方面，而关于反刍动物这方面的研究较少，尤其是围产期奶牛，这将是我们今后亟待研究的方向。

4　小　结

综上所述，高浓度的 NEFA 可以影响 ROS 的生成，诱导奶牛产生氧化应激，其机制通过调节 NF-κB、MAPK 及 Nrf2 等多种细胞信号通路的信号转导，抑制抗氧化酶的活性，进而诱发机体产生氧化应激。目前，NEFA 对氧化应激影响机制的相关研究以人和大鼠等哺乳动物的领域为主，因此深入探讨 NEFA 对围产期奶牛氧化应激的诱导作用及其影响机理，在

有效缓解围产期奶牛氧化应激、改善奶牛机体健康状况、提高奶牛生产性能等方面具有深远的理论和实践意义。

参考文献：

[1] MULLIGAN F J,DOHERTY M L.Production diseases of the transition cow[J].The Veterinary Journal,2008,176(1):3–9.

[2] SORDILLO L M.Nutritional strategies to optimize dairy cattle immunity[J].Journal of Dairy Science,2016,99(6):4967–4982.

[3] BELL A W.Regulation of organic nutrient metabolism during transition from late pregnancy to early lactation[J].Journal of Animal Science,1995,73(9):2804–2819.

[4] GRAUGNARD D E,BIONAZ M,TREVISI E,et al.Blood immunometabolic indices and polymorphonuclear neutrophil function in peripartum dairy cows are altered by level of dietary energy prepartum[J].Journal of Dairy Science,2012,95(4):1749–1758.

[5] 刘双鸣,刘敏跃,李鹏,等.围产期奶牛脂肪动员与炎症反应之间的关系[J].饲料工业,2015,36(9):40–43.

[6] OSPINA P A,MCART J A,OVERTON T R,et al.Using nonesterified fatty acids and β-hydroxybutyrate concentrations during the transition period for herd-level monitoring of increased risk of disease and decreased reproductive and milking performance[J].Veterinary Clinics of North America:Food Animal Practice,2013,29(2):387–412.

[7] LI P,LI X B,FU S X,et al.Alterations of fatty acid β-oxidation capability in the liver of ketotic cows[J].Journal of Dairy Science,2012,95(4):1759–1766.

[8] SORDILLO L M,RAPHAEL W.Significance of metabolic stress,lipid mobilization,and inflammation on transition cow disorders[J].Veterinary Clinics of North America:Food Animal Practice,2013,29(2):267–278.

[9] ADEWUYI A A,GRUYS E,VAN EERDENBURG F J C M.Non esterified fatty acids (NEFA) in dairy cattle.A review[J].Veterinary Quarterly,2005,27(3):117–126.

[10] 刘国文,王哲.围产期奶牛能量代谢障碍性疾病的研究进展[J].黑龙江畜牧兽医,2004(8):78–79.

[11] KELTON D F,LISSEMORE K D,MARTIN R E.Recommendations for recording and calculating the incidence of selected clinical diseases of dairy cattle[J].Journal of Dairy Science,1998,81(9):2502–2509.

[12] 吴永霞,董国忠,贾亚伟.氧化应激对奶牛的危害及其防治[J].中国饲料,2011(4):32–35.

[13] SCHÖNFELD P,WOJTCZAK L.Fatty acids as modulators of the cellular production of reactive oxygen species[J].Free Radical Biology and Medicine,2008,45(3):231–241.

[14] PICCIONE G,BORRUSO M,GIANNETTO C,et al.Assessment of oxidative stress in dry and lactating cows[J].Acta Agriculturae Scandinavica,Section A-Animal Science,2007,57(2):101–104.

[15] LI Y,DING H Y,WANG X C,et al.An association between the level of oxidative stress and the concentrations of NEFA and BHBA in the plasma of ketotic dairy cows[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2016,100(5):844–851.

[16] CONTRERAS G A,SORDILLO L M.Lipid mobilization and inflammatory responses during the transition period of dairy cows[J].Comparative Immunology,Microbiology and Infectious Diseases,2011,34(3):281–289.

[17] ABUELO A,HERNÁNDEZ J,BENEDITO J L,et al.The importance of the oxidative status of dairy cattle in the periparturient period:revisiting antioxidant supplementation[J].Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition,2015,99(6):1003–1016.

[18] 魏腾.非酯化脂肪酸诱导牛皱胃平滑肌细胞死亡的机制研究[D].硕士学位论文.长春:吉林大学,2015.

[19] BERNABUCCI U,RONCHI B,LACETERA N,et al.Influence of body condition score on relationships between metabolic status and oxidative stress in periparturient dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2005,88(6):2017–2026.

[20] 刘兆喜.NEFA 和 BHBA 对酮病奶牛氧化应激状态的影响[D].硕士学位论文.长春:吉林大学,2013.

[21] AZEVEDO-MARTINS A K,CURI R.Fatty acids decrease catalase activity in human

leukaemia cell lines[J].Cell Biochemistry & Function,2008,26(1):87–94.

[22] SIOMEK A.NF-κB signaling pathway and free radical impact[J].Acta Biochimica Polonica,2012,59(3):323–331.

[23] 史晓霞.NEFAs 和 BHBA 诱导氧化应激对奶牛肝细胞 NF-κB 信号通路影响的研究[D].硕士学位论文.长春:吉林大学,2014.

[24] 张玉明.NEFAs 和 BHBA 对奶牛中性粒细胞 TLR2/4-NF-κB 信号通路的影响[D].硕士学位论文.长春:吉林大学,2015.

[25] CHEN C C,MANNING A M.Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules:a dominant role for NF-kappa B[J].Agents and Actions.Supplements,1995,47:135–141.

[26] KIM J K,FILLMORE J J,JEAN SUNSHINE M,et al.PKC-θ knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance[J].The Journal of Clinical Investigation,2004,114(6):823–827.

[27] DOUGLAS G N,REHAGE J,BEAULIEU A D,et al.Prepartum nutrition alters fatty acid composition in plasma,adipose tissue,and liver lipids of periparturient dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2007,90(6):2941–2959.

[28] LEE J Y,SOHN K H,RHEE S H,et al.Saturated fatty acids,but not unsaturated fatty acids,induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4[J].Journal of Biological Chemistry,2001,276(20):16683–16689.

[29] 宋玉祥.非酯化脂肪酸激活 p38MAPK 信号通路诱导体外培养的奶牛肝细胞凋亡[D].硕士学位论文:长春:吉林大学,2014.

[30] CHAI W D,LIU Z Q.p38 mitogen-activated protein kinase mediates palmitate-induced apoptosis but not inhibitor of nuclear factor-κB degradation in human coronary artery endothelial cells[J].Endocrinology,2007,148(4):1622–1628.

[31] FRAYN K N.Non-esterified fatty acid metabolism and postprandial lipaemia[J].Atherosclerosis,1998,141(Supp1.1):S41–S46.

[32] 李玉.奶牛酮病氧化应激致肝细胞凋亡的信号转导机制研究[D].博士学位论文.长春:吉林大学,2014.

[33] SHIMABUKURO M,WANG M Y,ZHOU Y T,et al.Protection against lipoapoptosis of β cells

through leptin-dependent maintenance of Bcl-2 expression[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,1998,95(16):9558–9561.

[34] LUBOS E,LOSCALZO J,HANDY D E.Glutathione peroxidase-1 in health and disease:from molecular mechanisms to therapeutic opportunities[J].Antioxidants & Redox Signaling,2011,15(7):1957–1997.

[35] CHO H Y,JEDLICKA A E,REDDY S P M,et al.Role of NRF2 in protection against hyperoxic lung injury in mice[J].American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology,2002,26(2):175–182.

[36] LEE J M,JOHNSON J A.An important role of Nrf2-ARE pathway in the cellular defense mechanism[J].Journal of Biochemistry and Molecular Biology,2004,37(2):139–143.

[37] NAIR S,DOH S T,CHAN J Y,et al.Regulatory potential for concerted modulation of Nrf2- and Nfkb1-mediated gene expression in inflammation and carcinogenesis[J].British Journal of Cancer,2008,99(12):2070–2082.

[38] KIM J,CHA Y N,SURH Y J.A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders[J].Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis,2010,690(1/2):12–23.

[39] TREVISI E,AMADORI M,COGROSSI S,et al.Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding,periparturient dairy cows[J].Research in Veterinary Science,2012,93(2):695–704.

[40] GESSNER D K,SCHLEGEL G,RINGSEIS R,et al.Up-regulation of endoplasmic reticulum stress induced genes of the unfolded protein response in the liver of periparturient dairy cows[J].BMC Veterinary Research,2014,10:46.

[41] CULLINAN S B,DIEHL J A.Coordination of ER and oxidative stress signaling:the PERK/Nrf2 signaling pathway[J].The International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2006,38(3):317–332.

[42] REYNOLDS C K,AIKMAN P C,LUPOLI B,et al.Splanchnic metabolism of dairy cows during the transition from late gestation through early lactation[J].Journal of Dairy Science,2003,86(4):1201–1217.

[43] 任丽伟,王琪,柴单单,等.内质网应激对 Nrf2 抗氧化系统调控与高脂诱导的胰岛素抵抗发病机理研究[J].海峡药学,2016,28(2):24–27.
[44] 倪阵.转录因子 Nrf2 对高脂饮食诱导小鼠肝脏胰岛素抵抗的影响及机制[D].硕士学位论文.西安:第四军医大学,2013.

.

Mechanism of Oxidative Stress Induced by Non-Esterification Fatty Acids in Dairy Cows

GUO Yongmei YAN Sumei*
(*College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot* 010018, *China*)

Abstract: Due to the negative energy balance, lipid mobilization is resulted in the transition dairy cows, which leads to the release of a large amount of non-esterification fatty acids (NEFA) into circulation and liver. High concentration of NEFA will change the balance between the oxidative stress and antioxidant defense system, and subsequently it will activate the nuclear factor kappa-B and mitogen-activated protein kinase signaling pathway and inhibit nuclear factor-E2-related factor 2 signaling pathway, eventually resulting in inflammatory injury and the onset of oxidative stress. The negative effects of damage to cows on the economic benefits of dairy cattle industry are inevitable. This paper reviews the effects and mechanism of NEFA on oxidative stress status in transition dairy cows and provides a theoretical basis for alleviation of oxidative stress, enhancement of immune function and improvement of performance in dairy cows during transition period.

Key words: transition dairy cows; lipid mobilization; non-esterification fatty acids; oxidative stress; mechanism

*Corresponding author, professor, E-mail: yansmimau@163.com （责任编辑　武海龙）